

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

JST-106-PCT

reference (4)

(11)Publication number : 2003-202289

(43)Date of publication of application : 18.07.2003

(51)Int.Cl.

G01N 21/27

G01N 21/01

G01N 21/03

(21)Application number : 2002-079012

(71)Applicant : FUJI PHOTO FILM CO LTD

(22)Date of filing : 20.03.2002

(72)Inventor : KIMURA TOSHIHITO

(30)Priority

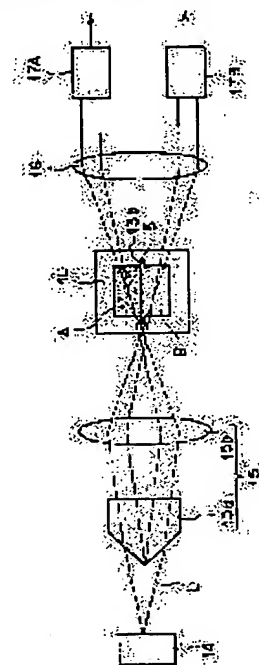
Priority number : 2001338029 Priority date : 02.11.2001 Priority country : JP

(54) MEASURING UNIT USED IN MEASURING DEVICE UTILIZING TOTAL REFLECTION, METHOD OF MANUFACTURING MEASURING UNIT, AND MEASURING DEVICE UTILIZING TOTAL REFLECTION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To improve the measuring accuracy in a measuring device utilizing the total reflection.

SOLUTION: A surface plasmon sensor comprising a measurement chip 10, a laser light source 14 generating the optical beam L for measurement, an incoming optical system 15, a cylindrical lens 16, a light detecting means 17, and a signal processing part 20 for processing the output from the light detecting means 17, further comprises a partition 5 for dividing a sample holding part 13 of the measurement chip 10 into two areas A, B, and the sample holding part 13 of the measurement chip 10 is provided with a guide part 13b for inserting the partition 5.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2003-202289
(P2003-202289A)

(43) 公開日 平成15年7月18日 (2003.7.18)

| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | キーワード (参考) |
|---------------------------|-------|---------|-------------|
| G 0 1 N | 21/27 | G 0 1 N | C 2 G 0 5 7 |
| | 21/01 | | B 2 G 0 5 9 |
| | 21/03 | | Z |

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 16 頁)

| | | | |
|--------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2002-79012 (P2002-79012) | (71) 出願人 | 000005201 富士写真フイルム株式会社 神奈川県南足柄市中沼210番地 |
| (22) 出願日 | 平成14年3月20日 (2002.3.20) | (72) 発明者 | 木村 俊仁 神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地 富士写真フイルム株式会社内 |
| (31) 優先権主張番号 | 特願2001-338029 (P2001-338029) | (74) 代理人 | 100073184 弁理士 柳田 征史 (外1名) |
| (32) 優先日 | 平成13年11月2日 (2001.11.2) | | |
| (33) 優先権主張国 | 日本 (J P) | | |

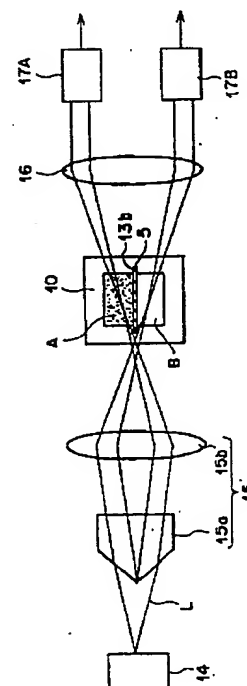
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 全反射光を利用した測定装置に用いられる測定ユニット、該測定ユニットの製造方法および全反射光を利用した測定装置

(57) 【要約】

【課題】 全反射光を利用した測定装置において、測定精度を向上させる。

【解決手段】 測定チップ10と、測定用の光ビームLを発生させるレーザ光源14と、入射光学系15と、シリンドリカルレンズ16と、光検出手段17と、光検出手段17からの出力を処理する信号処理部20とを備えた表面プラズモンセンサーにおいて、測定チップ10の試料保持部13を二つの領域A、Bに二分する仕切り板5を更に備え、測定チップ10の試料保持部13に、仕切り板5を挿入するためのガイド部13bを設ける。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 全反射光を利用した測定装置に用いられる、所定の光ビームに対して透明な誘電体ブロック、この誘電体ブロックの上面に形成された薄膜層、およびこの薄膜層の表面上に液体を保持する容器状の試料保持部を備えてなる測定ユニットであって、前記試料保持部の内側に、前記薄膜層上の空間を複数の領域に仕切る仕切り板を備えていることを特徴とする測定ユニット。

【請求項2】 全反射光を利用した測定装置に用いられる、所定の光ビームに対して透明な誘電体ブロック、この誘電体ブロックの上面に形成された薄膜層、およびこの薄膜層の表面上に液体を保持する容器状の試料保持部を備えてなる測定ユニットの製造方法であって、前記誘電体ブロックの少なくとも前記上面を含む部分および前記試料保持部を一体的に成形し、前記上面に前記薄膜層を形成した後、前記試料保持部の内側に、該薄膜層の空間を複数の領域に仕切る仕切り板を固定するものであることを特徴とする測定ユニットの製造方法。

【請求項3】 光ビームを発生させる光源と、前記光ビームに対して透明な誘電体ブロック、この誘電体ブロックの上面に形成された薄膜層、およびこの薄膜層の表面上に液体を保持する容器状の試料保持部を備えてなる測定ユニットと、前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記薄膜層との界面で全反射条件が得られる入射角で入射させる入射光学系と、前記界面で全反射した光ビームの強度を測定する光検出手段とを備えてなる全反射光を利用した測定装置において、前記試料保持部の内側に、前記薄膜層上の空間を複数の領域に仕切る仕切り板を備えたことを特徴とする全反射光を利用した測定装置。

【請求項4】 光ビームを発生させる光源と、前記光ビームに対して透明な誘電体ブロック、この誘電体ブロックの上面に形成された金属膜からなる薄膜層、およびこの薄膜層の表面上に溶液を保持する容器状の試料保持部を備えてなる測定ユニットと、前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記金属膜との界面で全反射条件が得られる入射角で入射させる入射光学系と、前記界面で全反射した光ビームの強度を測定する光検出手段とを備えてなる全反射光を利用した測定装置において、前記試料保持部の内側に、前記薄膜層上の空間を複数の領域に仕切る仕切り板を備えたことを特徴とする全反射光を利用した測定装置。

【請求項5】 光ビームを発生させる光源と、前記光ビームに対して透明な誘電体ブロック、この誘電

体ブロックの上面に形成されたクラッド層とこのクラッド層の上に形成された光導波層とからなる薄膜層、およびこの光導波層の表面上に液体を保持する容器状の試料保持部を備えてなる測定ユニットと、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記クラッド層との界面で全反射条件が得られる入射角で入射させる入射光学系と、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定する光検出手段とを備えてなる全反射光を利用した測定装置において、

前記試料保持部の内側に、前記薄膜層上の空間を複数の領域に仕切る仕切り板を備えたことを特徴とする全反射光を利用した測定装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、表面プラズモンの発生を利用して物質の特性を分析する表面プラズモン測定装置等の全反射光を利用した測定装置に関するものである。

【0002】

【従来の技術】金属中においては、自由電子が集団的に振動して、プラズマ波と呼ばれる粗密波が生じる。そして、金属表面に生じるこの粗密波を量子化したものは、表面プラズモンと呼ばれている。

【0003】従来より、この表面プラズモンが光波によって励起される現象を利用して、被測定物質の特性を分析する表面プラズモン測定装置が種々提案されている。そして、それらの中で特に良く知られているものとして、Kretschmann配置と称される系を用いるものが挙げられる（例えば特開平6-167443号参照）。

【0004】上記の系を用いる表面プラズモン測定装置は基本的に、例えばプリズム状に形成された誘電体ブロックと、この誘電体ブロックの一面に形成されて液体試料などの被測定物質に接触させられる金属膜と、光ビームを発生させる光源と、上記光ビームを誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと金属膜との界面で全反射条件が得られるように種々の角度で入射させる光学系と、上記界面で全反射した光ビームの強度を測定して表面プラズモン共鳴の状態、つまり全反射減衰の状態を検出する光検出手段とを備えてなるものである。

【0005】なお上述のように種々の入射角を得るためには、比較的細い光ビームを入射角を変化させて上記界面に入射させてもよいし、あるいは光ビームに種々の角度で入射する成分が含まれるように、比較的太い光ビームを上記界面に収束光状態であるいは発散光状態で入射させてもよい。前者の場合は、入射した光ビームの入射角の変化に従って、反射角が変化する光ビームを、上記反射角の変化に同期して移動する小さな光検出器によって検出したり、反射角の変化方向に沿って延びるエリアセンサによって検出することができる。一方後者の場合

10

20

30

40

50

は、種々の反射角で反射した各光ビームを全て受光できる方向に延びるエリアセンサによって検出することができる。

【0006】上記構成の表面プラズモン測定装置において、光ビームを金属膜に対して全反射角以上の特定入射角で入射させると、該金属膜に接している被測定物質中に電界分布をもつエバネッセント波が生じ、このエバネッセント波によって金属膜と被測定物質との界面に表面プラズモンが励起される。エバネッセント光の波数ベクトルが表面プラズモンの波数と等しくて波数整合が成立しているとき、両者は共鳴状態となり、光のエネルギーが表面プラズモンに移行するので、誘電体ブロックと金属膜との界面で全反射した光の強度が鋭く低下する。この光強度の低下は、一般に上記光検出手段により暗線として検出される。なお上記の共鳴は、入射ビームが p 偏光のときにだけ生じる。したがって、光ビームが p 偏光で入射するように予め設定しておく必要がある。

【0007】この全反射減衰 (ATR) が生じる入射角、すなわち全反射減衰角 θ_{sp} より表面プラズモンの波数が分かると、被測定物質の誘電率が求められる。すなわち表面プラズモンの波数を K_{sp} 、表面プラズモンの角周波数を ω 、 c を真空中の光速、 ϵ_m と ϵ_s をそれぞれ金属、被測定物質の誘電率とすると、以下の関係がある。

【0008】

【数 1】

$$K_{sp}(\omega) = \frac{\omega}{c} \sqrt{\frac{\epsilon_m(\omega) \epsilon_s}{\epsilon_m(\omega) + \epsilon_s}}$$

すなわち、上記反射光強度が低下する入射角である全反射減衰角 θ_{sp} を知ることにより、被測定物質の誘電率 ϵ_s 、つまりは屈折率に関連する特性を求めることができる。

【0009】また、全反射減衰 (ATR) を利用する類似の測定装置として、例えば「分光研究」第 47 巻 第 1 号 (1998) の第 21~23 頁および第 26~27 頁に記載がある漏洩モード測定装置も知られている。この漏洩モード測定装置は基本的に、例えばプリズム状に形成された誘電体ブロックと、この誘電体ブロックの一面に形成されたクラッド層と、このクラッド層の上に形成されて、試料液に接触させられる光導波層と、光ビームを発生させる光源と、上記光ビームを上記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックとクラッド層との界面で全反射条件が得られるように種々の角度で入射させる光学系と、上記界面で全反射した光ビームの強度を測定して導波モードの励起状態、つまり全反射減衰状態を検出する光検出手段とを備えてなるものである。

【0010】上記構成の漏洩モード測定装置において、光ビームを誘電体ブロックを通してクラッド層に対して

全反射角以上の入射角で入射させると、このクラッド層を透過した後に光導波層においては、ある特定の波数を有する特定入射角の光のみが導波モードで伝搬するようになる。こうして導波モードが励起されると、入射光のほとんどが光導波層に取り込まれるので、上記界面で全反射する光の強度が鋭く低下する全反射減衰が生じる。そして導波光の波数は光導波層の上の被測定物質の屈折率に依存するので、全反射減衰が生じる上記特定入射角を知ることによって、被測定物質の屈折率や、それに関連する被測定物質の特性を分析することができる。

【0011】なお、表面プラズモン共鳴測定装置もしくは漏洩モード測定装置等の全反射を利用した測定装置としては、光を界面に全反射条件が得られる入射角で入射させ、その光によるエバネッセント波の発生により、界面で全反射した光の状態の変化を測定することにより被測定物質の特性分析等を行うに際して、前述の全反射減衰を生じる特定入射角の測定をする装置のほか、複数の波長の光ビームを界面に入射させ、角波長毎の全反射減衰の程度を検出する装置、あるいは、光ビームを界面に入射させるとともに、この光ビームの一部を、界面入射前に分割し、この分割した光ビームを界面で反射した光ビームと干渉させて、該干渉の状態を測定する装置等種々のタイプがある。

【0012】上述した表面プラズモン測定装置や漏洩モード測定装置は、創薬研究分野等において、所望のセンシング物質に結合する特定物質を見いだすランダムスクリーニングへ使用されることがあり、この場合には前記薄膜層 (表面プラズモン測定装置の場合は金属膜であり、漏洩モード測定装置の場合はクラッド層および光導波層) 上にセンシング物質を固定し、センシング物質上に試料液を添加し、その後の全反射光の状態の変化に基づいて結合状態を測定する。また、リファレンスとなる測定値との比較により結合状態を得る、多数の試料液について測定を行い、それらを比較することにより結合状態を得る等することもできる。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】従来提供されている全反射光を利用した測定装置においては、底面に予め形成された薄膜層上にセンシング物質が固定されたカップ状あるいはシャーレ状の測定ユニットに、被検体を含む試料液を滴下供給して、上述した全反射光を利用した測定を行っている。この際に得られる測定値は、試料液に含まれる被検体とセンシング物質との結合にのみ依存するものであることが望ましいが、実際には、試料液中の溶媒による影響を含むものである。そこで、試料液の溶媒と同一の溶媒を入れたリファレンス用の測定ユニットを用意し、この測定ユニットに対する測定を行い、試料液を入れた測定ユニットの測定結果と比較して溶媒による項を差し引く処理を行っている。

【0014】この場合、センシング物質に対する試料液

に含まれる被検体の反応をより正確に得るために、測定用ユニットおよびリファレンス用ユニットを用意し、それぞれのカップに、センシング物質を固定し、洗浄後、試料液に用いられるのと同様の溶媒を注入し、測定を行い、その後、測定用ユニットにのみ被検体を含む試料液を注入し、再び、両ユニットの測定を行うという手順が考えられている。

【0015】しかしながら、測定用とリファレンス用で異なるユニットを使用することから、薄膜層の厚み、センシング物質の固定状態、溶媒の温度等を測定用とリファレンス用との間で一致させることは困難であり、これらのユニットの個体差に起因する誤差により測定値の精度には限界がある。

【0016】本発明は上記の事情に鑑みて、ユニット間の個体差による誤差を低減し、測定精度を向上させることのできる全反射光を利用した測定装置に用いられる測定ユニット、該測定ユニットの製造方法および全反射光を利用した測定装置を提供することを目的とする。

【0017】

【課題を解決するための手段】本発明の測定ユニットは、全反射光を利用した測定装置に用いられる、所定の光ビームに対して透明な誘電体ブロック、この誘電体ブロックの上面に形成された薄膜層、およびこの薄膜層の表面上に液体を保持する容器状の試料保持部を備えてなる測定ユニットであって、前記試料保持部の内側に、前記薄膜層上の空間を複数の領域に仕切る仕切り板を備えていることを特徴とするものである。

【0018】ここで「前記薄膜層上の空間を複数の領域に仕切る仕切り板」とは、例えば一つの試料保持部の底面の薄膜層表面を2分し、その上の空間を縦に2分して、試料保持部の内側を横に並んだ2つの試料保持領域に仕切るものであり、これにより、一つの試料保持部をリファレンス用と被検体用の2つの部分に分けて使うことができる。なお、薄膜層は表面のみで仕切られる構成であってもよいし、容器状の試料保持部の底面（誘電体ブロックの一面）まで仕切り板が挿入されて、薄膜層自体が複数の部分に仕切られる構成であってもよい。

【0019】仕切り板は、測定ユニットを製造する製造工程において挿入した状態で出荷する形態であってもよいし、ユーザーが必要に応じて挿入して使用するようにした形態であってもよい。また、仕切り板は必ずしも板状のもののみならず、複数の領域に対応する孔を備えた試料保持部と同等の外形の仕切り部材のようなものであってもよい。

【0020】本発明の測定ユニットの製造方法は、全反射光を利用した測定装置に用いられる、所定の光ビームに対して透明な誘電体ブロック、この誘電体ブロックの上面に形成された薄膜層、およびこの薄膜層の表面上に液体を保持する容器状の試料保持部を備えてなる測定ユニットの製造方法であって、前記誘電体ブロックの少な

くとも前記上面を含む部分および前記試料保持部を一体的に成形し、前記上面に前記薄膜層を形成した後、前記試料保持部の内側に、該薄膜層の空間を複数の領域に仕切る仕切り板を固定するものであることを特徴とするものである。

【0021】本発明の全反射光を利用した測定装置は、光ビームを発生させる光源と、前記光ビームに対して透明な誘電体ブロック、この誘電体ブロックの一面に形成された薄膜層、およびこの薄膜層の表面上に液体を保持する容器状の試料保持部を備えてなる測定ユニットと、前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記薄膜層との界面で全反射条件が得られる入射角で入射させる入射光学系と、前記界面で全反射した光ビームの強度を測定する光検出手段とを備えてなる全反射光を利用した測定装置において、前記試料保持部の内側に、前記薄膜層上の空間を複数の領域に仕切る仕切り板を備えたことを特徴とするものである。

【0022】また、本発明による別の全反射光を利用した測定装置は、特に前述の表面プラズモン共鳴による効果を利用して測定を行なうように構成されたものであり、光ビームを発生させる光源と、前記光ビームに対して透明な誘電体ブロック、この誘電体ブロックの一面に形成された金属膜からなる薄膜層、およびこの薄膜層の表面上に溶液を保持する容器状の試料保持部を備えてなる測定ユニットと、前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記金属膜との界面で全反射条件が得られる入射角で入射させる入射光学系と、前記界面で全反射した光ビームの強度を測定する光検出手段とを備えてなる全反射光を利用した測定装置において、前記試料保持部の内側に、前記薄膜層上の空間を複数の領域に仕切る仕切り板を備えたことを特徴とするものである。

【0023】また、本発明によるさらに別の全反射光を利用した測定装置は、特に前述の光導波層における導波モードの励起による効果を利用して測定を行なうように構成されたものであり、光ビームを発生させる光源と、前記光ビームに対して透明な誘電体ブロック、この誘電体ブロックの一面に形成されたクラッド層とこのクラッド層の上に形成された光導波層とからなる薄膜層、およびこの光導波層の表面上に液体を保持する容器状の試料保持部を備えてなる測定ユニットと、前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記クラッド層との界面で全反射条件が得られる入射角で入射させる入射光学系と、前記界面で全反射した光ビームの強度を測定する光検出手段とを備えてなる全反射光を利用した測定装置において、前記試料保持部の内側に、前記薄膜層上の空間を複数の領域に仕切る仕切り板を備えたことを特徴とするものである。

【0024】本発明による全反射光を利用した測定装置において、光検出手段により前記界面で全反射した光ビ

10

20

30

40

50

ームの強度を測定して試料の分析を行うには種々の方法があり、例えば、光ビームを前記界面で全反射条件が得られる種々の入射角で入射させ、各入射角に対応した位置毎に前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、全反射減衰により発生した暗線の位置（角度）を検出することにより試料分析を行ってもよいし、D.V.Noort, K.johansen, C.-F.Mandenius, Porous Gold in Surface Plasmon Resonance Measurement, EUROSENSORS XIII, 1999, pp.585-588 に記載されているように、複数の波長の光ビームを前記界面で全反射条件が得られる入射角で入射させ、各波長毎に前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、各波長毎の全反射減衰の程度を検出することにより試料分析を行ってもよい。

【0025】また、P.I.Nikitin, A.N.Grigorenko, A.A.Beloglazov, M.V.Valeiko, A.I.Savchuk, O.A.Savchuk, Surface Plasmon Resonance Interferometry for Micro-Array Biosensing, EUROSENSORS XIII, 1999, pp.235-238 に記載されているように、光ビームを前記界面で全反射条件が得られる入射角で入射させるとともに、この光ビームの一部を、この光ビームが前記界面に入射する前に分割し、この分割した光ビームを、前記界面で全反射した光ビームと干渉させて、その干渉後の光ビームの強度を測定することにより試料分析を行ってもよい。

【0026】

【発明の効果】本発明の測定ユニットは、試料保持部の内側に、薄膜層上の空間を複数の領域に仕切る仕切り板を備えているので、該測定ユニットを備えた全反射光を利用した測定装置において、一つの測定ユニットによりリファレンスと被検体の測定を行う、あるいは、複数の被検体の測定を行うことができるため、測定におけるリファレンスとの誤差、複数の被検体間の誤差が低減でき、測定精度を向上させることができる。

【0027】試料保持部を複数の領域に仕切ることができるので、薄膜層上にセンシング物質を形成した後、新たに該センシング物質に対する反応を確認したい被検体の種類が増えた場合にも、新たな測定用ユニットを用意することなく、試料保持部内部を仕切り板により仕切ることにより測定を行うことができる。

【0028】またセンシング物質の固定状況を確認するために、従来は、同時にセンシング物質が形成された複数の測定ユニットの一つに対して蛍光ラベル等することにより検査していたため、実際に測定に用いられる測定ユニットについて検査できなかった。しかし、本発明によれば、試料保持部を仕切り板により仕切り、そのうちの一つの領域に対して蛍光ラベル等して検査し、残りの領域を測定に用いることができるため、センシング物質固定の確実性が向上する。

【0029】また、本発明の測定ユニットの製造方法は、誘電体ブロックの少なくとも上面を含む部分および試料保持部を一体的に成形し、該上面に薄膜層を形成し

た後、試料保持部の内側に、薄膜層の空間を複数の領域に仕切る仕切り板を固定するものであるため、薄膜層が複数の領域に亘って一様に形成された測定ユニットを得ることができる。薄膜層が一様であることから、各領域における個体差を低減することができる。また、複数の領域に対する測定を1度に行うためにファンビーム一様に入射させた場合、仕切りにより仕切られた領域毎に薄膜層が形成されたものであると、各領域毎の薄膜層の端部等で光が回折し、散乱光となり、干渉縞が発生する虞があるが、薄膜層が複数の領域に亘って一様に形成されていれば、光の回折による散乱光を低減することができる。干渉縞の発生を抑えることができる。

【0030】上述のような測定ユニットを備えた本発明の全反射光を利用した測定装置においては、精度よい測定が可能となる。

【0031】

【発明の実施の形態】以下、図面を参照して本発明の実施の形態を詳細に説明する。本発明の第1の実施形態の全反射光を利用した測定装置は、表面プラズモン共鳴を利用した表面プラズモンセンサーであり、図1はその側面形状を示すものである。なお、図2は、図1の上面図である。

【0032】図1に示す通りこの表面プラズモン測定装置は、測定ユニットとしての測定チップ10と、該測定チップ10の内部を分割する仕切り板5と、測定用の光ビーム（レーザビーム）Lを発生させる半導体レーザ等のレーザ光源14と、アキシコンプリズム15aおよび集光レンズ15bからなる入射光学系15と、シリンドリカルレンズ16と、光検出手段17と、光検出手段17からの出力を処理する信号処理部20を備えている。

【0033】図3に測定チップ10の拡大斜視図を示す。測定チップ10は、図3(a)に示すように、倒立截頭四角錐形状（概略四角錐の一部が切り取られた形状）を有し、上部には、上面から下方に向かって、チップ形状に沿った内壁面を有する試料保持穴13aが形成されて試料保持部13が構成されており、保持穴13aの底面（後述する誘電体ブロック11の面11a）には、金属膜12が形成され、この金属膜12上に試料液が蓄えられる。この測定チップ10の試料保持部13の下部が誘電体ブロック11であり、その4つの側面のうちの対面する2面がそれぞれ光入射端面11b、光射出端面11cとされている。なお、試料保持部13の中央に保持部を二つの領域A、Bに二分する箇所、仕切り板5を挿入するためのガイド部13bを備えており、試料液注入前に、図3(b)に示すように仕切り板5が挿入される。

【0034】なお、本例では、金属膜12の表面上に、特定物質と結合するセンシング物質（レセプタ）30が固定されるが、このセンシング物質30については後述する。

【0035】なお、保持穴13aの底面に一様に金属膜12およびセンシング物質30が形成されているため、図3

(b)に示すように、仕切り板5は、このセンシング物質30上まで挿入されて、センシング物質30上の空間を2分するように仕切ることとなる。

【0036】この表面プラズモン測定装置においては、表面プラズモン共鳴による全反射減衰角 θ_{sp} の角度変化量を測定し、センシング物質30と被検体の結合の有無、すなわち被検体が特定物質であるか否かを判定している。

【0037】入射光学系15は、光源14から発散光状態で出射した光ビームLを平行光化するとともに、二つに分光するアキシコンプリズム15aと、仕切り板5によりに分割された試料保持部13内の各領域A、Bにおける界面11aで、それぞれ平行光化された光ビームを収束させる集光レンズ15bとから構成されている。

【0038】集光レンズ15bは図1に示す通り、光ビームLを集光して収束光状態で誘電体ブロック11の入射面11bから入射し、誘電体ブロック11と金属膜12との界面11aに対して種々の入射角が得られるように入射させる。この入射角の範囲は、上記界面11aにおいて光ビームLの全反射条件が得られ、かつ、表面プラズモン共鳴が生じ得る角度範囲を含む範囲とされる。

【0039】なお光ビームLは、界面11aに対してp偏光で入射する。そのようにするためには、予めレーザ光源Lをその偏光方向が所定方向となるように配設すればよい。その他、波長板や偏光板で光ビームLの偏光の向きを制御してもよい。

【0040】光検出手段17は、試料保持部13の領域Aで反射した光ビームを検出する光検出器17Aと、試料保持部13の領域Bで反射した光ビームを検出する光検出器17Bとからなり、各光検出器17A、17Bはそれぞれ多数のフォトダイオードが1列に配されてなるフォトダイオードアレイであり、フォトダイオードの並び方向が図1中の矢印X方向となるように配されている。

【0041】以下、上記構成の表面プラズモン測定装置による表面プラズモン共鳴による全反射減衰角 θ_{sp} の角度変化量の測定動作について説明する。

【0042】図4は、測定チップ10への試料液注入までの流れを測定チップ10の上面図を用いて示したものである。通常、測定チップ10に固定されるセンシング物質は、測定者により異なる。このため、測定者はセンシング物質が固定されていない測定カップ10に測定前にセンシング物質30を固定する。

【0043】このセンシング物質30の固定は、仕切り板5を挿入する前に行う。例えばセンシング物質12が蛋白質の一種であるストレプトアビジンである場合には、まず測定カップにストレプトアビジン $10\mu\text{g}/\text{mL}$ を10分間液溜めした後、PBS（リン酸バッファ液）で洗浄を行い、その後エタノールアミンを5分間液溜めし、ブロッキングを行う。さらにPBSで洗浄し、安定化剤である1%BSA（Bovine Serum Albumin：ウシ血清アルブ

ミン）液を10分間液溜めして、再度PBSによる洗浄を行う。上記の作業により、センシング物質であるストレプトアビジンが固定される。

【0044】図4(a)に示されるセンシング物質30が固定された測定チップ10に、試料液に用いられる溶媒と同一の溶媒31を滴下供給する。例えば被検体がビオチン化インスリンであり、溶媒として0.1%BSA液が含まれるPBS（以下0.1%BSA・PBSと記載）が使用される場合には、この0.1%BSA・PBSが使用される。

【0045】センシング物質12の固定、および、溶媒31の滴下を行った後、図4(b)に示すように、仕切り板5をガイド13bに沿って挿入し、試料保持部13をA、Bの領域に分割する。したがって、溶媒は領域A、Bの金属膜12上のそれぞれに同様に溜められた状態となっている。

【0046】この状態で、まず、それぞれの領域A、Bについての全反射減衰の状態の測定を行う。その後、図4(c)に示すように、領域Aにのみ被検体32を含む試料液を注入する。このようにして、測定チップ10の試料保持部13に、被検体32を含む試料液を保持する領域Aと、溶媒31のみを保持する領域Bが形成され、この測定チップ10が測定に供される。その後再び、それぞれの領域A、Bについての測定を行う。被検体注入前の測定値からの変化が各領域の屈折率変化である。領域Bの屈折率変化をリファレンスとして用い領域Aに注入された被検体32とセンシング物質30との結合状態を精度良く得ることができる。

【0047】図1に示す通り、光源14から発散光状態で出射した光ビームLは、光学系15の作用により、誘電体ブロック11と金属膜12との界面11a上で集束する。したがって光ビームLは、界面11aに対して種々の入射角 θ で入射する成分を含むことになる。なおこの入射角 θ は、全反射角以上の角度とされる。そこで、光ビームLは界面11aで全反射し、この反射した光ビームLには、種々の反射角で反射する成分が含まれることになる。なお、上記光学系15は、光ビームLを界面11aにデフォーカス状態で入射させるように構成されてもよい。そのようにすれば、表面プラズモン共鳴の状態検出の誤差が平均化されて、測定精度が高められる。

【0048】各領域A、Bの界面11aで全反射した後、コリメーターレンズ16によって平行光化された光ビームLはそれぞれ光検出器17A、Bにより検出される。本例における光検出器17A、Bは、それぞれ複数のフォトダイオードが1列に並設されてなるフォトダイオードアレイであり、図1の図示面内において、平行光化された光ビームLの進行方向に対してフォトダイオード並設方向がほぼ直角となる向きに配設されている。したがって、上記界面11aにおいて種々の反射角で全反射した光ビームLの各成分を、それぞれ異なるフォトダイオードが受

光することになる。

【0049】図5(a)は、界面11aで全反射した光ビーム13の入射角 θ とフォトダイオードが受光する光強度Iとの関係を示すグラフである。界面11aにある特定の入射角 θ_{sp} で入射した光は、金属膜12とその上に設けられたセンシング物質30(該センシング物質と結合した被検体を含む)との界面に表面プラズモンを励起させるので、この光については反射光強度Iが鋭く低下する。つまり θ_{sp} が全反射減衰角であり、この角度 θ_{sp} において反射光強度Iは最小値を取る。この反射光強度Iの低下は、図1中に示す反射光中の暗線Dとして観察される。

【0050】光検出器17A、17Bからの信号、フォトダイオードアレイの各フォトダイオードからの信号に基づき、処理部20において隣接ダイオード間の差分(微分値I')を求める等の処理を行う。図5(b)に示すような微分値I'と入射角 θ を示す曲線は、測定チップ10の金属膜12(図1参照)に接している物質の誘電率つまりは屈折率が変化して、図5(a)に示す曲線が左右方向に移動する形で変化すると、それに応じて変化する。したがって、この微分値I'を時間の経過とともに測定し続けることにより、金属膜12に接している物質の屈折率変化、つまりは特性の変化を調べることができる。

【0051】試料液の中の被検体32が、センシング物質30と結合する物質であれば、それらの結合状態に応じてセンシング物質30の屈折率が変化するので、上記微分値I'を測定し続けることにより、被検体32とセンシング物質30の結合状態を測定することができ、この測定結果に基づいて、被検体がセンシング物質と結合する特定物質であるか否かを判定することができる。

【0052】被検体32滴下前後の測定値の差から屈折率変化を得ることができるが、領域Aにおける屈折率変化は、被検体32のみならず、センシング物質30、溶媒31等による影響をも含むものであるため、領域Bの屈折率変化をリファレンスとして、領域Aと領域Bの測定値と差分をとれば、より精度よく、被検体32に基づく屈折率変化を得ることができる。

【0053】図6~9に、本発明の全反射光を利用した測定装置における、測定チップ(測定ユニット)のその他の例を示す。

【0054】図6は、測定チップ60の斜視図(同図(a))、仕切り板挿入前の測定チップ60の上面図および側断面図(同図(b))、仕切り板挿入後の測定チップ60の上面図および側断面図(同図(c))を示すものである。図6(a)および(b)に示すように、本測定チップ60は、倒立截頭四角錐形状(概略四角錐の一部が切り取られた形状)を有し、上部には、上面から下方に向かって次第に径が縮小する、断面円形の試料保持穴63aが形成されて試料保持部63が構成されており、保持穴63aの底面には、金属膜12が形成され、この金属膜12上に試料液が蓄えられる。上述の測定チップ10の場合と同様

に、この測定チップ60の試料保持部63の下部が誘電体ブロック61であり、その4つの側面のうちの対面する2面がそれぞれ光入射端面61b、光出射端面61cとされている。なお、試料保持部63の中央に保持部を二つの領域A、Bに二分する箇所、仕切り板65を挿入するためのガイド部63bを備えている。ただし、上述の測定チップ10と異なり、図6(b)に示すように、保持穴63a底面のうち仕切り板65が挿入される箇所以外の領域A、Bにのみ金属膜12が形成されており、試料保持部63を仕切る際には、図6(c)に示すように、ガイド部63bに沿って、試料保持穴63aの底面まで仕切り板65を挿入する。

【0055】なお、このように仕切り板65を、試料液滴下直前に挿入するほか、試料保持部を仕切った際に、上面が試料保持穴の上面に出ないような仕切り板を用い、予め試料保持部内をA、Bの領域に仕切った状態で、溶媒を仕切り板上から滴下することにより、A、Bの両領域に溶媒を一樣に注入し、その後、領域Aにのみ試料液を滴下するようにしてもよい。

【0056】図7は、測定チップ70の斜視図(同図(a))、仕切り板挿入前の測定チップ70の上面図および側断面図(同図(b))、仕切り板挿入後の測定チップ70の上面図および側断面図(同図(c))を示すものである。上述の測定チップ60と略同一の形状であるが、仕切り板75が予め測定チップ70に装着されており、測定チップ70のガイド部73bの一部に仕切り板75の両端の一部に設けられている凸部75aと迎合する迎合部73b'が設けられている点が異なる。

【0057】センシング物質の固定および溶媒の注入時には、図7(b)に示すように、試料保持部73下部が開放されて溶媒が領域A、B間を流出入できるようになっている。溶媒注入後、検体を含む試料液の注入前に、図7(c)に示すように、仕切り板75を上方から押し込んで、仕切り板75の凸部75aをチップ70の迎合部73b'に迎合させて、領域A、Bを仕切るように構成されている。

【0058】図8は、測定チップ80の上面図を示すものである。測定チップ80は、上述の測定チップ10と略同一の形状であるが、試料保持部83を4つの領域に仕切る仕切り板85をガイドするガイド部83bを備えた点で異なるものである。図8のように、試料保持部83を4つの領域A~Dに仕切るようにすれば、複数の被検体について、同一条件下で測定することができるようになり、測定効率も向上する。

【0059】図9は、測定チップ90の上面図を示すものである。このように、試料保持部93が一方に延びた形状のものであれば、試料保持部93を複数の領域A~Fに仕切るための仕切り板95を用い、複数の領域のうちの一つをリファレンスとして用い、残りの領域でそれぞれ異なる被検体について測定を行うことができるので、複数の被検体についての測定を同一条件下で行うことが可能

となる。なお、複数の領域についての測定は、同時になされてもよいし、順次なされてもよい。

【0060】次に、図10を参照して本発明の第2の実施形態について説明する。なおこの図10において、図1中の要素と同等の要素には同番号を付してあり、それらについての説明は特に必要の無い限り省略する。

【0061】この第2実施形態の全反射光を利用した測定装置は、先に説明した漏洩モードセンサーであり、本センサーにおいても上述した、仕切り板5および仕切り板の挿入ガイド13bを備えた測定チップ10を用いるように構成されている。ただし、測定チップ10の保持穴13aの底面には、クラッド層40が形成され、さらにその上には光導波層41が形成されている。

【0062】誘電体ブロック11は、例えば合成樹脂やBK7等の光学ガラスを用いて形成されている。一方クラッド層40は、誘電体ブロック11よりも低屈折率の誘電体や、金等の金属を用いて薄膜状に形成されている。また光導波層41は、クラッド層40よりも高屈折率の誘電体、例えばPMMAを用いてこれも薄膜状に形成されている。クラッド層40の膜厚は、例えば金薄膜から形成する場合で36.5nm、光導波層41の膜厚は、例えばPMMAから形成する場合で700nm程度とされる。

【0063】上記構成の漏洩モードセンサーにおいて、光源14から出射した光ビームLを誘電体ブロック11を通してクラッド層40に対して全反射角以上の入射角で入射させると、該光ビームLが誘電体ブロック11とクラッド層40との界面11aで全反射するが、クラッド層40を透過して光導波層41に特定入射角で入射した特定波数の光は、該光導波層41を導波モードで伝搬するようになる。こうして導波モードが励起されると、入射光のほとんどが光導波層41に取り込まれるので、上記界面11aで全反射する光の強度が鋭く低下する全反射減衰が生じる。

【0064】光導波層41における導波光の波数は、該光導波層41の上の試料の屈折率に依存するので、全反射減衰が生じる上記特定入射角を知ることによって、光導波層41上の試料の屈折率や、それに関連する試料の特性を分析することができる。そして、上記特定入射角の近傍における反射光強度Iや、その微分値I'に基づいて試料の特性を分析することもできる。

【0065】本実施形態でも、第1の実施形態の表面プラズモンセンサーの場合と同様に、センシング物質30を固定し、試料液の溶媒31と同一の溶媒31を滴下した後に、仕切り板5をセンシング物質30の表面まで挿入して試料保持部13を領域A、Bに仕切り、被検体32を含む試料液の滴下前、および試料液を領域Aに滴下した後にそれぞれ測定を行うことにより、センシング物質30と被検体32との結合状態を精度良く測定することができる。

【0066】なお、上述のように、誘電体ブロック11、薄膜層（金属膜12もしくはクラッド層40と光導波層41および試料保持部13が一体的に形成されてなる測定チップ

10に限らず、薄膜層が形成された誘電体ブロックの一部と試料保持部13が一体化され、光ビームの入射面および出射面を備えた誘電体ブロックに対して交換可能に形成された測定ユニットを適用することもできる。

【0067】図11を参照して本発明の第3の実施形態について説明する。なおこの図11においても、図1中の要素と同等の要素には同番号を付してあり、それらについての説明は特に必要の無い限り省略する。

【0068】この第3実施形態の全反射光を利用した測定装置は、第1の実施形態と同様表面プラズモン共鳴を利用した表面プラズモンセンサーであり、図11は、その側面形状を示すものである。

【0069】本装置は図1のものとは比べると、用いている測定ユニットの構成が異なるものである。すなわち本実施形態では、図1の装置で用いられていた測定チップ10に代えて、誘電体であるガラスから形成されて、図11の紙面に垂直な方向に延びる三角柱のプリズム100と、このプリズム100上面に屈折率マッチングオイル111を介して接合された、試料保持部113を有する誘電体プレート114とからなるものが用いられている。プリズム100は光ビームLの入射端面100bおよび出射端面100cを有するものであり、一方誘電体プレート114上には金属膜116が形成されており、この誘電体プレート114と交換可能とされている。なお、光ビームLはこの誘電体プレート114と金属膜116との界面117において全反射する構成となっている。

【0070】試料保持部113は、該試料保持部113を複数の領域に仕切る仕切り板120を挿入するガイド部113bを備えており、本実施形態でも、第1の実施形態の場合と同様に、センシング物質30を固定し、試料液の溶媒31と同一の溶媒31を滴下した後に、仕切り板120をセンシング物質30表面まで挿入して試料保持部113を領域A、Bに仕切り、被検体32を含む試料液の滴下前、および試料液を領域Aに滴下した後にそれぞれ測定を行うことにより、センシング物質30と被検体32との結合状態を精度良く測定することができる。

【0071】なお、上述したような各測定チップの仕切り板の、薄膜層表面もしくは容器底面と接触する箇所にはゴムなどのシール材を設ければ、この仕切り板により仕切られる領域間の遮蔽性を向上させることができる。また、仕切り板の上部にリファレンス部となる領域を覆う蓋を備え、該リファレンス部の溶媒の蒸発等を防ぐようにしてもよい。

【0072】上記各実施形態においては、複数の各領域にアキシコンプリズム等を用いて光を分割し、個別に光を入射させるようにしたが、仕切り板を底面まででなく、薄膜層（もしくはセンシング物質）の表面まで挿入するタイプの測定ユニットであれば、光をファンビーム状に広げ複数の領域に一樣に光を入射させるようにしても、光の反射面に一樣に薄膜層が形成されているため、

散乱光を生じることなく精度よい測定を行うことができる。

【0073】上述した各測定チップは、仕切り板をユーザーが必要に応じて挿入するタイプであるが、製造者が予め仕切り板を挿入した図12のような測定ユニット80を提供してもよい。図12に示した測定ユニット180は、例えば図1に示した誘電体ブロック11と同様の材料からなる、1本の角柱状の、長さ方向に延びる試料保持部である凹部182を有する誘電体バー181と、該凹部底面に形成された金属膜12と、誘電体バー181の凹部82に挿入された、該凹部形状と略同一形状を有し、長さ方向に複数の孔183を備えてなる仕切り部材184とからなるものである。つまりこの測定ユニット180においては、試料保持部が仕切り部材184により孔183の数の領域に仕切られている。

【0074】図13を参照して図12に示した測定ユニットの製造工程を説明する。

【0075】まず、図13(a)に示すような、凹部82を有する誘電体バー181を形成する。その後、図13(b)に示すように凹部182の底面に金等の金属膜12を蒸着する。金属膜12の形成後、図13(c)に示すように、誘電体バー181の凹部182と略同一形状の外形を有し、長さ方向に複数の孔183(ここでは8個の孔)を有する仕切り部材184を、誘電体バー181の凹部182に挿入する。仕切り部材184は金属膜12表面まで挿入され、誘電体バー181に対して接着、融着されてもよいし、単に挿入して金属膜12上に載せただけ、あるいは、図7に示した測定チップの形態と同様に仕切り部の一部に凸部を設け、誘電体バーの試料保持部の一部に該凸部と迎合する迎合部を備えて仕切り部を嵌めこむようにしてもよい。

【0076】また、さらに、図14に示すように、試料保持部を2次元状に複数の領域に仕切り、複数のウェル(液溜め)199を有する測定プレート190として提供することもできる。図14に示すように、上面に2次元状に広がりをも有する凹部(試料保持部192を備え、下面に矢印P方向に延びる複数列の突出部193を備えてなるプレート191の凹部底面に金属膜12が形成され、該プレート191の凹部に該凹部と略同一形状の外形を有し、矢印P方向およびQ方向に2次元状に複数の孔195が形成されてなる仕切り部材194が挿入されて、各孔195と該孔195に露出する金属膜12によりウェル199が構成される。後述の図17に測定プレート190の一部断面を拡大して示すとおり、各孔195の位置がプレート191の突出部193と対応するように挿入されており、該突出部193の一面が光ビーム入射面193a、他面が光ビーム出射面193bを構成している。

【0077】図12、14に示した測定ユニットを使用するにあたっては、ユーザーが必要に応じて、各領域、すなわち仕切り部材の各孔に露出する金属膜上にセンシ

ング物質を固定して使用する。

【0078】次に図14に示した測定プレート190を備えた全反射光を利用した測定装置を第4の実施形態として説明する。この第4の実施形態の測定装置は、第1の実施形態と同様表面プラズモン共鳴を利用した表面プラズモンセンサーである。図15と図16はそれぞれ、本実施形態の表面プラズモンセンサーの平面形状、側面形状を示すものである。本実施形態においては、測定ユニットとして、図14に示した試料液を保持する複数のウェル(液溜め)199が仕切り部材194により形成されてなる測定プレート190が用いられる。

【0079】測定プレート190は、図17に拡大して示す通り、上記ウェル199の各々の下方に突出した誘電体ブロック部193が一致するように形成され、この誘電体ブロック部193と上記金属膜12との界面に測定用光ビームLが入射されるようになっている。そして上記ウェル199は、図15に示されるように横方向(矢印P方向)、縦方向(矢印Q方向)にそれぞれ複数並べて形成されている。

【0080】上記測定プレート190は、測定ユニット送り台210の上の所定位置にセットされる。この測定ユニット送り台210は、矢印P方向に延びる状態に配設された1対のレール211、211上に載置され、搭載している駆動手段212により、これらのレール211、211に沿って移動可能とされている。なお本実施の形態では、これらの測定ユニット送り台210、レール211および駆動手段212により測定ユニット送り手段が構成されている。

【0081】測定プレート190において矢印P方向に並んだ複数(本例では5個)のウェル199の底面には、扁平化された1本の光ビームLが同時に入射する。すなわち、1つのレーザ光源220から発散光状態で発せられた光ビームLはシリンドリカルビームエキスパンダ300により図15に示される面内のみで径が拡大され、上記5個のウェル199の底面に同時入射可能なサイズまで扁平化される。

【0082】そしてこの扁平化された光ビームLは、次にシリンドリカルビームエキスパンダ301により図16に示される面内のみで径が拡大され、大きなミラー302で反射して進行方向を変えた後、シリンドリカルレンズ303により図16に示される面内のみで集光される。それにより光ビームLは、5個のウェル199の中の金属膜12と誘電体ブロック部193との界面に対して、種々の入射角成分を持った状態で入射する。なおレーザ光源220は、直線偏光である光ビームLがp偏光状態で上記界面に入射するようになる向きに配設されている。

【0083】光ビームLは5個のウェルに対して一様に入射される。従来のようにウェル毎に該ウェルの底面にのみ金属膜12が設けられている場合、測定プレートの光入射面が凹凸面となるために、また、金属膜12の端部等において光ビームが散乱し、この散乱光と測定光とが干

渉して信号が不安定になる場合があるが、本実施形態の場合、光ビームの入射面に一樣に金属膜12が形成されているので、光ビームの散乱を抑えることができる。

【0084】上記界面で全反射した各光ビームLはそれぞれ、図1に示した第1の実施の形態における光検出器17の17A、17Bと同様の5個の光検出器17a～eによって検出される。それらの光検出器17a～eの出力は、第1の実施の形態におけるのと同様に処理され、試料中の特定物質の有無等が検出される。

【0085】本実施の形態においては、以上のようにして、5つのウェル199に貯えられている試料に関する測定を相並行して行なうことができる。そして、これらの測定が終了したならば、一旦レーザ光源220の駆動が停止され、次に駆動手段212が作動して測定ユニット送り台210が（つまり測定プレート190が）図15、図16中の矢印Q方向に、ウェル199の配置ピッチ分だけ送られる。その状態になるとレーザ光源220が再度駆動され、それにより、新たな5つの試料に関する測定がなされる。このようにして本実施の形態においても、多数の試料に関する測定を極めて能率良く、短時間内に行なうことが可能となっている。

【0086】なお本実施の形態では、光源としてレーザ光源220を1つだけ用いているが、例えば光源を2個設け、1つの光源からの光ビームを2つのウェル199の底面に入射し得る幅まで扁平化し、別の光源からの光ビームを3つのウェル199の底面に入射し得る幅まで扁平化するようにしても構わない。

【0087】また、1つの光源からの光ビームを5つに分岐させて、それぞれのウェルの底面に光ビームをが並列的に入射させるようにしてもよい。また、各ウェルの数だけ光源を設け、それぞれの光源からの光ビームを各ウェルに入射させるようにしてもよい。

【0088】なお、上述の各実施形態の全反射光を利用した測定装置は、光源からの光ビームを界面に対して種々の角度で入射させ、該界面からの反射光を測定し暗線となる入射角度から全反射減衰の状態を測定して被検体とセンシング物質との結合状態を得るものであるが、光ビームの入射角度を界面で全反射条件を満たす所定の角度とし、種々の波長を有する光ビームを入射させる、もしくは入射させる光ビームの波長を変化させ、界面からの反射光を測定し、各波長毎の全反射減衰の状態により被検体とセンシング物質との結合状態を得るようにしてもよい。

【0089】また、さらに別の全反射光を利用した測定装置を第5の実施形態として以下に説明する。

【0090】本実施の形態による表面プラズモンセンサーにおいては、測定ユニットとして上記第4の実施形態に用いたものと同様の測定プレートを備え、5つのウェルに対する測定を同時に行うよう構成されている。

【0091】図18に側面形状を示すように、本実施の

形態の表面プラズモンセンサーは、測定ユニットとして前述の測定プレート190を備え、測定プレート190の誘電体ブロック193の光ビーム入射面側および出射面側にそれぞれ、複数の光源334a～eとCCD360a～eとが配設されており、これら光源334a～eとCCD360a～eとの間には、コリメータレンズ350a～e、干渉光学系、集光レンズ355a～eおよびアパーチャー356a～eが配設されている。

【0092】上記干渉光学系は、偏光フィルタ351a～e、ハーフミラー352a～e、ハーフミラー353a～eおよびミラー354a～eにより構成されている。

【0093】さらに、CCD360a～eは信号処理部361に接続されており、信号処理部361は表示部362に接続されている。

【0094】以下、本実施の形態の表面プラズモンセンサーにおける試料の測定について説明する。なおここでは、測定プレートのウェルのうち、光源334aおよびCCD360aに整合する状態とされた1つのウェル199を例にとって説明を行なうが、その他のウェル199においても測定は同様になされる。

【0095】光源334aが駆動されて光ビーム330が発散光の状態の出射される。この光ビーム330はコリメータレンズ350aにより平行光化されて偏光フィルタ351aに入射する。偏光フィルタ351aを透過して界面11aに対してp偏光で入射するようにされた光ビーム330は、ハーフミラー352aにより一部がレファレンス光ビーム330Rとして分割され、ハーフミラー352aを透過した残りの光ビーム330Sは界面11aに入射する。界面11aで全反射した光ビーム330Sおよびミラー354aで反射したレファレンス光ビーム330Rはハーフミラー353aに入射して合成される。合成された光ビーム330は集光レンズ355aにより集光され、アパーチャー356aを通過してCCD360aによって検出される。このとき、CCD360aで検出される光ビーム330は、光ビーム330Sとレファレンス光ビーム330Rとの干渉の状態に応じて干渉縞を発生させる。

【0096】ここで、金属膜12の表面に固定されているセンシング物質30は、試料中の特定物質と結合するものである。このような特定物質とセンシング物質30との組合せとしては、例えば抗原と抗体とが挙げられる。その場合は、試料液分注後から継続的に測定し、CCD360aにより検出される干渉縞の変化を検出することにより、抗原抗体反応の有無を検出することができる。つまりこの場合は、上記特定物質とセンシング物質30との結合状態に応じてセンシング物質30の屈折率が変化すると、界面11aで全反射した光ビーム330Sおよびレファレンス光ビーム330Rがハーフミラー353aにより合成される際に、干渉の状態が変化するため、上記干渉縞の変化に応じて抗原抗体反応を検出することができる。なおこの場合は、試料およびセンシング物質30の双方が、分

析対象の試料となる。

【0097】信号処理部361は、以上の原理に基づいて上記反応の有無を検出し、その結果が表示部362に表示される。

【0098】以上の測定操作は他の4個のウェル199に対しても並行して同様にされ、5個のウェル199に貯えられている試料に対する測定が同時になされる。なお、5個の測定ユニット199に対する光ビーム330の照射および反応の有無の検出は、互いに厳密に同時に行なう必要はなく、開始あるいは終了の時間が互いに多少ずれていても構わない。

【0099】なお信号処理部361は、5個のCCD 360a～eに対してそれぞれ専用のものを設けてもよいし、あるいは5個のCCD 360a～eに対して共用のものを1個だけ設けて、それらのCCD 360a～eが出力した光量検出信号Sを順次処理するようにしても構わない。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の第1の実施形態による表面プラズモンセンサーの側面図

【図2】本発明の第1の実施形態による表面プラズモンセンサーの上面図

【図3】上記表面プラズモンセンサーの測定チップの拡大斜視図

【図4】測定チップへの試料液滴下までの流れを説明するための図

【図5】本発明の測定装置における別の測定チップを示す図

【図6】本発明の測定装置における別の測定チップを示す図

【図7】本発明の測定装置における別の測定チップを示す図

【図8】本発明の測定装置における別の測定チップを示す図

【図9】本発明の測定装置における別の測定チップを示す図

【図10】本発明の第2の実施形態による漏洩モードセンサーの側面図

【図11】本発明の第3の実施形態による表面プラズモ

* センサーの側面図

【図12】本発明の測定ユニットの実施形態を示す斜視図

【図13】図12に示した測定ユニットの製造工程を示す図

【図14】本発明の測定ユニットの別の実施形態を示す斜視図

【図15】本発明の第4の実施形態による表面プラズモンセンサーの平面図

【図16】図15の表面プラズモンセンサーの一部破断側面図

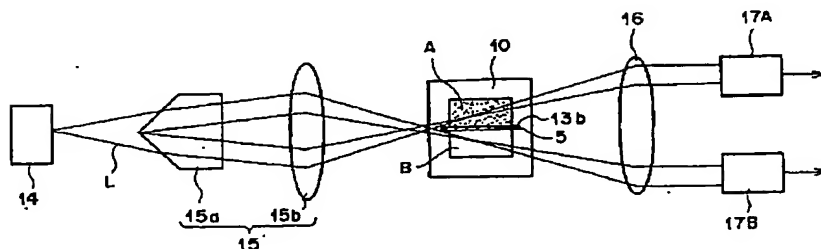
【図17】図15の表面プラズモンセンサーの一部を拡大して示す側断面図

【図18】本発明の第5の実施形態による表面プラズモンセンサーの側面図

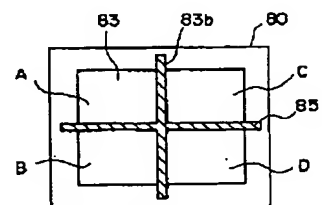
【符号の説明】

- | | |
|-----|--------------------|
| 5 | 仕切り板 |
| 10 | 測定チップ |
| 11 | 誘電体ブロック |
| 11a | 誘電体ブロックと金属膜との界面 |
| 11b | 光ビーム入射面 |
| 11c | 光ビーム出射面 |
| 12 | 金属膜 |
| 13 | 試料保持部 |
| 13a | 試料保持穴 |
| 13b | ガイド部 |
| 14 | 光源 |
| 15 | 入射光学系 |
| 16 | コリメーターレンズ |
| 17 | 光検出手段（フォトダイオードアレイ） |
| 20 | 信号処理部 |
| 40 | クラッド層 |
| 41 | 光導波層 |
| 100 | プリズム |
| 111 | 屈折率マッチングオイル |
| 114 | 誘電体プレート |
| 116 | 金属膜 |
| 117 | 誘電体プレートと金属膜との界面 |

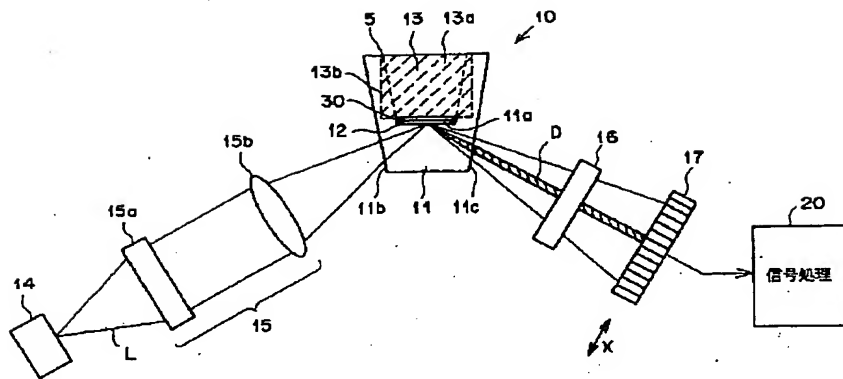
【図2】



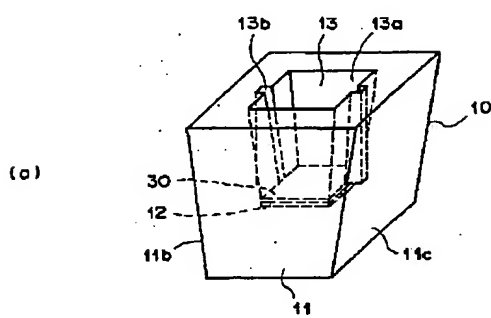
【図8】



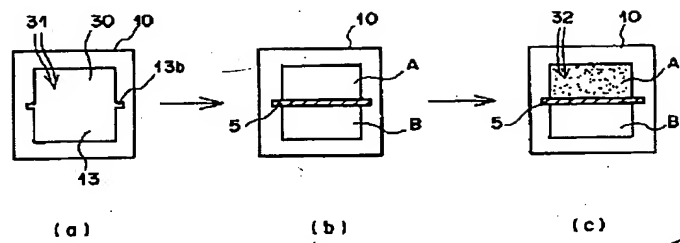
【図1】



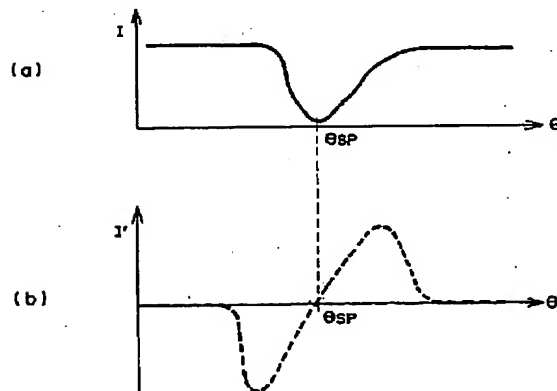
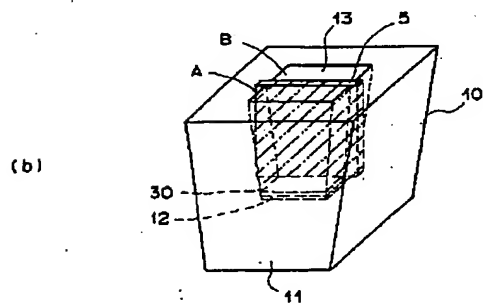
【図3】



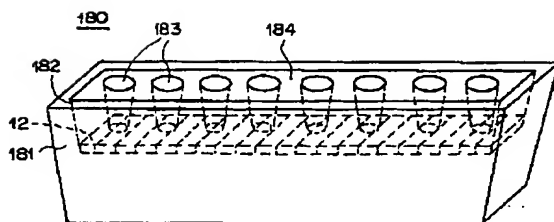
【図4】



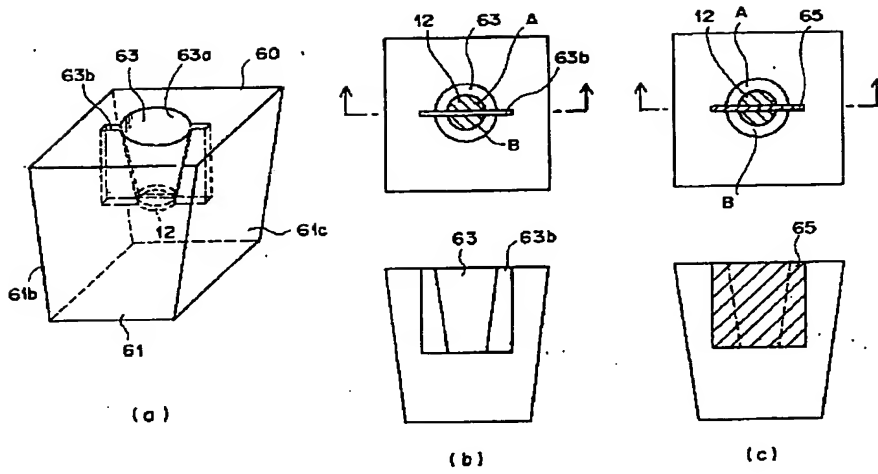
【図5】



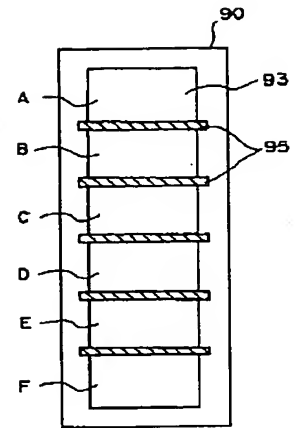
【図12】



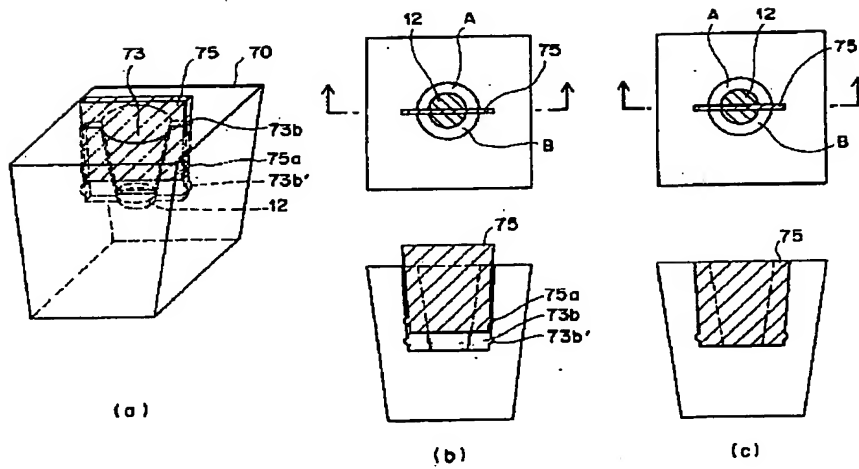
【図6】



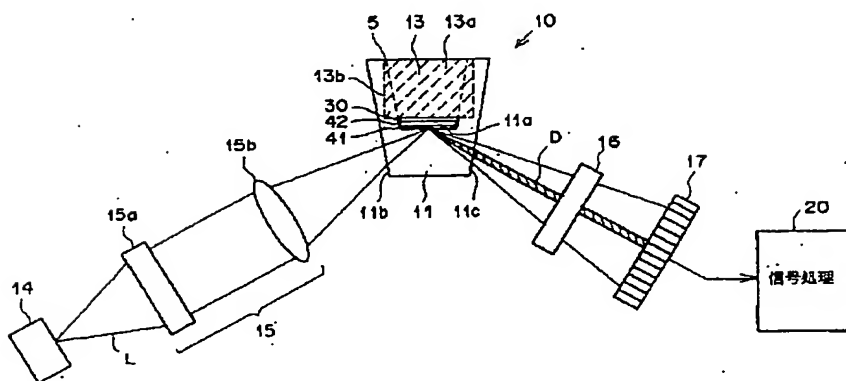
【図9】



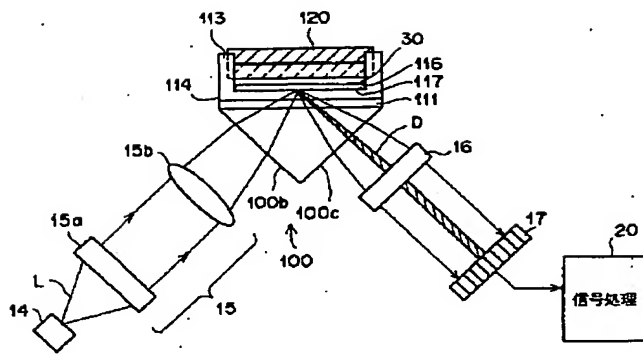
【図7】



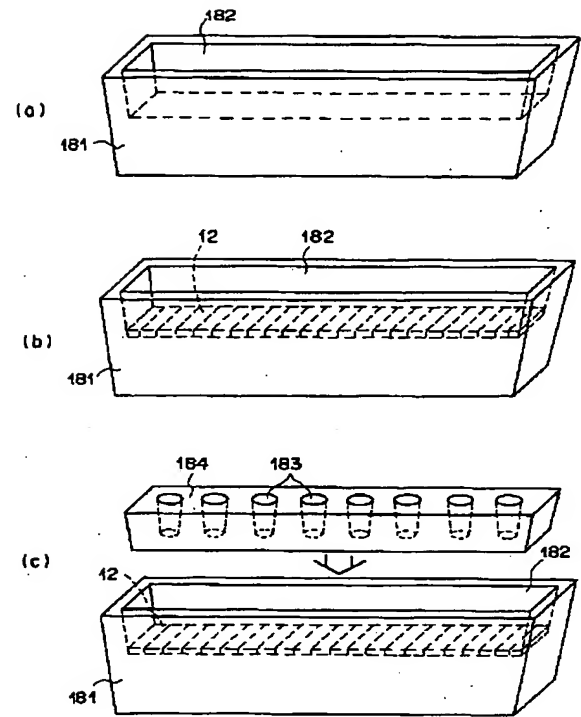
【図10】



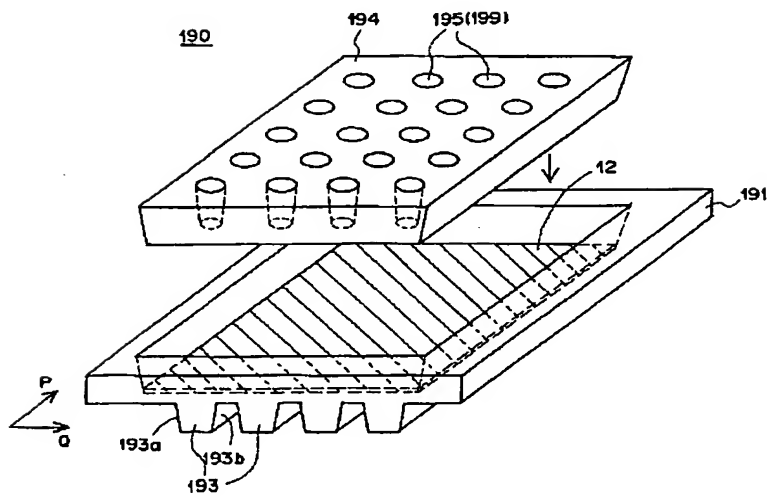
【図11】



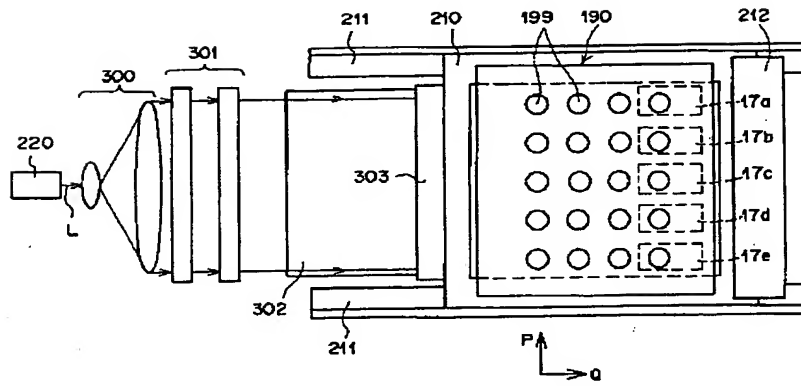
【図13】



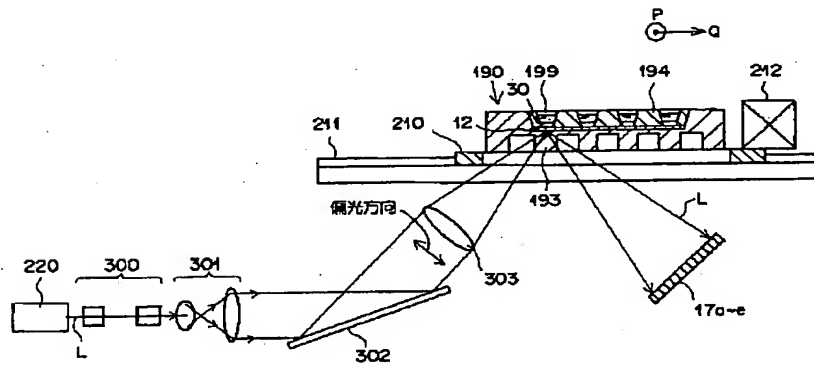
【図14】



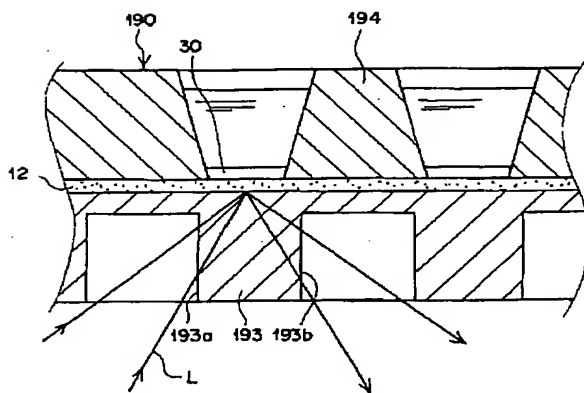
【図15】



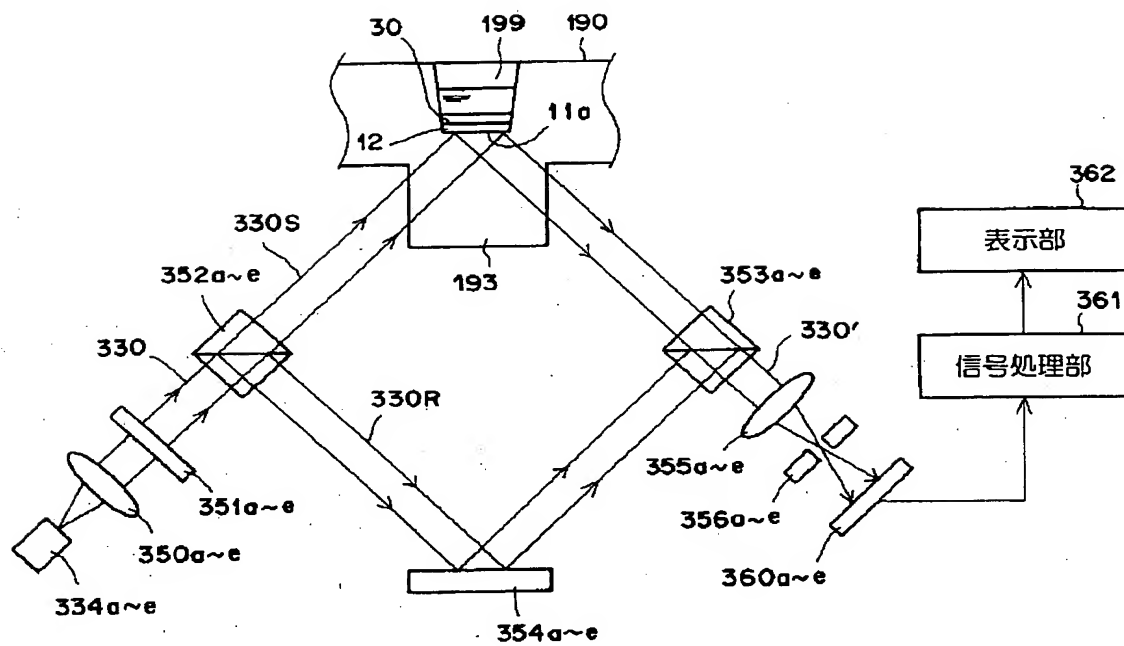
【図16】



【図17】



【図18】



フロントページの続き

Fターム(参考) 2G057 AA02 AB04 AB07 AC01 BA01
 BB01 BB06 JB05
 2G059 AA01 AA05 BB04 BB12 CC16
 DD13 EE02 EE05 EE09 FF08
 GG01 GG04 JJ02 JJ11 JJ12
 JJ13 JJ19 JJ20 JJ22 KK04